

(19)



JAPANESE PATENT OFFICE

## PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11) Publication number: **01221345 A**

(43) Date of publication of application: **04.09.1989**

(51) Int. Cl **C07C 59/50**

C07C 51/487, C07C 59/52, C07C 59/56, C07D317/46  
// C07B 57/00, C07C109/06

(21) Application number: **63045353**

(22) Date of filing: **27.02.1988**

(71) Applicant: **AJINOMOTO CO INC**

(72) Inventor: **HONDA YUTAKA  
NAKAMURA MASAO  
YUGAWA TOSHIHIDE**

### (54) OPTICAL RESOLUTION OF MANDELIC ACID DERIVATIVE

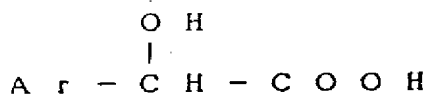
(57) Abstract:

PURPOSE: To easily perform optical resolution of the above compound useful as a synthetic intermediate for pharmaceuticals, etc., in high purity using an inexpensive raw material, by forming a salt of a mandelic acid derivative with an amino acid hydrazide in a solvent, crystallizing one of the diastereomers and carrying out the optical resolution.

CONSTITUTION: The objective compound is produced by forming a salt of a mandelic acid derivative of formula (Ar is phenyl or substituted phenyl) with an amino acid hydrazide in a solvent (preferably

methanol, etc.), crystallizing one of the diastereomers and carrying out optical resolution. The amount of the amino acid hydrazide is preferably 0.5W1.0 equivalent based on the compound of formula. The amino acid hydrazide is preferably hydrazide of a neutral amino acid such as leucine, valine, alanine or phenylalanine and is synthesized at a low cost by adding hydrazide to an alcoholic solution of an amino acid ester.

COPYRIGHT: (C)1989,JPO&Japio



## ⑫ 公開特許公報(A)

平1-221345

⑤Int. Cl.<sup>4</sup> 識別記号 庁内整理番号 ⑬公開 平成1年(1989)9月4日  
 C 07 C 59/50 8318-4H  
 51/487  
 59/52 8318-4H  
 59/56 8318-4H  
 C 07 D 317/46 7822-4C  
 // C 07 B 57/00 7457-4H  
 C 07 C 109/06 8318-4H 審査請求 未請求 請求項の数 1 (全4頁)

⑭発明の名称 マンデル酸誘導体の光学分割方法

⑰特 願 昭63-45353

⑱出 願 昭63(1988)2月27日

⑲発明者 本 多 裕 神奈川県川崎市川崎区鈴木町1-1 味の素株式会社中央  
 研究所内  
 ⑲発明者 中 村 正 雄 神奈川県川崎市川崎区鈴木町1-1 味の素株式会社中央  
 研究所内  
 ⑲発明者 湯 川 利 秀 神奈川県川崎市川崎区鈴木町1-1 味の素株式会社中央  
 研究所内  
 ⑳出 願 人 味の素株式会社 東京都中央区京橋1丁目5番8号  
 ㉑復代理人 弁理士 石田 康昌

## 明 細 書

## 〔産業上の利用分野〕

本発明は、マンデル酸およびマンデル酸誘導体  
 (以下、併せて単に「マンデル酸誘導体」と呼ぶ)  
 の光学分割方法である。光学活性なマンデル酸  
 誘導体は、例えば医薬品等の合成中間体としての  
 利用が期待される。

## 1. 発明の名称

マンデル酸誘導体の光学分割方法

## 2. 特許請求範囲

アミノ酸ヒドラジドとのジアステレオマー塩の  
 形で晶析工程に付することを特徴とする下記一般  
 式(1)に示されるマンデル酸またはマンデル酸  
 誘導体の光学分割方法。



上記式中、Arはフェニル基または置換基を有  
 するフェニル基を表す。

## 3. 発明の詳細な説明

## 〔従来の技術〕

マンデル酸の光学分割方法としてはアルカロイ  
 ド等の光学活性アミンとの塩やアミノ酸とのコン  
 プレックスの再結晶を利用する方法等が知られて  
 いるが(例えば USP 4, 224, 239参  
 照)、広くマンデル酸誘導体の分割に応用可能な  
 方法はなく、新たな分割剤の開発が望まれる。

## 〔発明が解決しようとする課題〕

従来の技術では分割が困難とされるマンデル酸  
 誘導体の光学分割をおこなおうというものである。  
 また、安価な原料を用いることにより従来の技術  
 に比べコスト面でも優れたものとする。

## [課題を解決するための手段]

前記課題を解決すべく、発明者らは鋭意検討した結果、下記一般式(1)



(上記式中、Arはフェニル基または置換基を有するフェニル基を表す。)

で示されるマンデル酸誘導体をアミノ酸のヒドラジドと溶媒中で塩を形成させることにより、一方のジアステレオマーを晶析させ、光学分割を行うことができることを見出しこの発見に基づいて本発明を完成するに至った。得られた結晶を水中で酸性にすることにより50-90% eeの光学純度でマンデル酸誘導体を得られる。

本方法に用いられるアミノ酸のヒドラジドとしては特に制限はないが、好ましくはロイシン、バリン、アラニン、フェニルアラニン、チロシン等

でかつ高収率で得られる。

## [実施例]

以下、実施例により本発明を具体的に説明する。

## 実施例 1

L-ロイシンヒドラジド6.5g(45mmol)をイソプロパノール500mlに溶解した液を60℃にし、ラセミ体の2-(3,4-オ-イソプロピリデンジオキシフェニル)-2-ヒドロキシ酢酸(以下、IPMAと略す)を10g(45mmol)を加えた。60℃で30分間攪拌した後、温度を徐々に下げ、20℃でさらに2時間攪拌した。ここで析出した塩は光学純度86% eeの(R)-IPMAよりなるものであった。結晶を濾過し、その結晶を水中に懸濁させ攪拌しつつ硫酸を加えpH2とした。これに酢酸エチルを加え抽出した後、有機層を45mlに濃縮し20℃で攪拌し晶析を行った。結晶を濾過し取り除き母液を濃縮したところ99% ee

の中性アミノ酸のヒドラジドがよく、これらはアミノ酸エステルのアルコール溶液にヒドラジンを加えることで安価に合成できる。また、用いるアミノ酸ヒドラジドの量はマンデル酸誘導体の0.5-1.0当量がよい。

光学分割に用いる溶媒としては、水、及び含水もしくは無水アルコール類、特にメタノール、エタノール等のアルコールが望ましいが、ジオキサンのようなエーテル類も使用可能である。

また、本方法により得られた50-90% eeの光学純度をもつマンデル酸誘導体は、さらに再結晶によって光学純度を上げることができる。また、マンデル酸誘導体の抽出溶媒を濃縮すればラセミ化合物結晶が晶析するので、母液中から高い光学純度の結晶を回収することができる。

本発明方法を用いると、従来の方法で光学分割が困難であったマンデル酸誘導体を高い光学純度で単離することができる。例えば、2-(3,4-オ-イソプロピリデンジオキシフェニル)-2-ヒドロキシ酢酸は99% ee以上の光学純度

以上の(R)-IPMAを3.2g(14.3mmol)得た。ラセミ体のIPMAからの収率は64%であった。

## 実施例 2

L-ロイシンヒドラジド7.9g(54.4mmol)をメタノール120mlに溶解した液を60℃にし、ラセミ体のIPMAを12.2g(54.4mmol)を加えた。60℃で30分間攪拌した後、温度を徐々に下げ、5℃でさらに2時間攪拌した。ここで析出した塩は光学純度90% eeの(R)-IPMAよりなるものであった。結晶を濾過し、その結晶を水中に懸濁させ攪拌しつつ硫酸を加えpH2とした。これに酢酸エチルを加え抽出した後、有機層を50mlに濃縮し20℃で攪拌し晶析を行った。結晶を濾過し取り除き母液を濃縮したところ99% ee以上の(R)-IPMAを4.3g(19.2mmol)得た。ラセミ体のIPMAからの収率は70%であった。

## 実施例 3

Ｌ－ロイシンヒドラジド 0.65 g (4.5 mmol) をジオキサン 50 ml に溶解した液を 40℃ にし、ラセミ体の IPMA を 1.0 g (4.5 mmol) を加えた。40℃ で 30 分間攪拌した後、温度を徐々に下げ、20℃ でさらに 2 時間攪拌した。結晶を濾過し、その結晶を水中に懸濁させ攪拌しつつ硫酸を加え pH 2 とした。再び結晶を濾過して乾燥し、光学純度 65% ee の (R)－IPMA を 0.52 g (2.3 mmol) 得た。

## 実施例 4

Ｌ－ロイシンヒドラジド 0.98 g (6.7 mmol) をメタノール 5 ml に溶解した液を 40℃ にし、ラセミ体の IPMA を 3.0 g (13.4 mmol) を加えた。40℃ で 30 分間攪拌した後、温度を徐々に下げ、5℃ でさらに 2 時間攪拌した。結晶を濾過し、その結晶を水中に懸濁させ攪拌しつつ硫酸を加え pH 2 とした。再

析し、5℃ でさらに 2 時間攪拌した結晶を濾過し、その結晶を水中に懸濁させ攪拌しつつ硫酸を加え pH 2 とした。再び結晶を濾過して乾燥し、光学純度 80% ee の (R)－IPMA を 0.18 g (0.8 mmol) 得た。

## 実施例 7

Ｌ－ロイシンヒドラジド 1.2 g (8.2 mmol) をメタノール 150 ml に溶解した液を 40℃ にし、ラセミ体のマンデル酸 15.2 g (100 mmol) を加えた。40℃ で 30 分間攪拌した後、温度を徐々に下げ、5℃ でさらに 2 時間攪拌した。結晶を濾過し、その結晶を水中に懸濁させ攪拌しつつ硫酸を加え pH 2 とした。再び結晶を濾過して乾燥し、光学純度 85% ee の (R)－マンデル酸 5.4 g (36 mmol) 得た。

## 実施例 8

Ｌ－ロイシンヒドラジド 2.4 g (17 mmol) をメタノール 20 ml に溶解した液にし、ラ

セミ体の 4－クロロマンデル酸 4.1 g (20 mmol) を加えた。5℃ で 2 時間攪拌し晶析した。結晶を濾過し、その結晶を水中に懸濁させ攪拌しつつ硫酸を加え pH 2 とした。再び結晶を濾過して乾燥し、光学純度 70% ee の (R)－4－クロロマンデル酸を 2.1 g (10 mmol) 得た。

## 実施例 5

Ｌ－チロシンヒドラジド 7.8 g (40 mmol) をメタノール 100 ml に溶解した液を 60℃ にし、ラセミ体の IPMA 9.0 g (40 mmol) を加えた。60℃ で 30 分間攪拌した後、温度を徐々に下げ、5℃ でさらに 2 時間攪拌した。結晶を濾過し、その結晶を水中に懸濁させ攪拌しつつ硫酸を加え pH 2 とした。再び結晶を濾過して乾燥し、光学純度 85% ee の (S)－IPMA を 3.6 g (16 mmol) 得た。

## 実施例 6

Ｌ－バリンヒドラジド 0.29 g (2.2 mmol) をメタノール 3 ml に溶解した液にラセミ体の IPMA 0.5 g (2.2 mmol) を加えた。この液にイソプロパノール 5 ml を加え晶

析した。5℃ で 2 時間攪拌し晶析した。結晶を濾過し、その結晶を水中に懸濁させ攪拌しつつ硫酸を加え pH 2 とした。再び結晶を濾過して乾燥し、光学純度 70% ee の (R)－4－クロロマンデル酸を 2.1 g (10 mmol) 得た。

## 実施例 9

Ｌ－ロイシンヒドラジド 2.4 g (17 mmol) をメタノール 10 ml に溶解した液にラセミ体の 4－ヒドロキシマンデル酸 3.7 g (20 mmol) を加えた。この液にエタノール 10 ml を加え、5℃ でさらに 2 時間攪拌し晶析した。結晶を濾過し、その結晶を水中に懸濁させ攪拌しつつ硫酸を加え pH 2 とした。再び結晶を濾過して乾燥し、光学純度 65% ee の (R)－4－ヒドロキシマンデル酸を 1.6 g (8.6 mmol) 得た。

〔 発 明 の 効 果 〕

以上から明らかなように、本発明によればマン  
デル酸誘導体を簡便に光学分割できるので、本発  
明はきわめて有用である。

特許出願人

味の素株式会社

代理人

弁理士 石田康昌